

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C. 20231
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 18 February 2000 (18.02.00)	
International application No. PCT/DE99/01844	Applicant's or agent's file reference # 4139
International filing date (day/month/year) 24 June 1999 (24.06.99)	Priority date (day/month/year) 26 June 1998 (26.06.98)
Applicant JOMAA, Hassan	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

20 January 2000 (20.01.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Diana Nissen Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

REICHEL UND REICHEL
Parkstrasse 13
D-60322 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 07 December 2000 (07.12.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference # 4139	
International application No. PCT/DE99/01844	International filing date (day/month/year) 24 June 1999 (24.06.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address LOTTERHOS & PARTNER GBR Lichtensteinstrasse 3 D-60322 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 069 555061	
	Facsimile No. 069 591769	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address REICHEL UND REICHEL Parkstrasse 13 D-60322 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. (069) 55 91 65	
	Facsimile No. (069) 55 15 26	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Simin Baharlou Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

W 09/719946
0500
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

I. Basis

1. This
under

2. The ar

3. ☐

4. Additi

Form PC

Applicant's or agent's file reference # 4139	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE99/01844	International filing date (day/month/year) 24 June 1999 (24.06.99)	Priority date (day/month/year) 26 June 1998 (26.06.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/00		
Applicant JOMAA, Hassan		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 January 2000 (20.01.00)	Date of completion of this report 27 July 2000 (27.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01844

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 5	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 5	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following document:

D1 = WO-A-96/22790

2. The subjects of Claims 1 - 5 are considered to be novel and inventive, having regard to D1, the sole international search report citation. The reasons are discussed below.

2.1 D1 (see, e.g., Claim 1 in conjunction with Claim 6) discloses a composition containing certain biphosphonic acids and antibodies against PTHrp, TGF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, lymphotoxin, TNF, PGE, 1,25-dihydroxy vitamin D₃ or fragments thereof. D1 also discloses (see, e.g., page 6, line 26 to page 7, line 7) the use of said composition to treat the localized effects of metastasized cells on bone.

2.2 D1 is not relevant to the subjects of the present Claims 1 - 5, because the antibodies mentioned in D1 do not fall within the normal meaning and scope of the terms antigens or allergens, and because the diseases described in D1 are not related to autoimmune diseases or allergies.

.../...

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01844

(Continuation of V.2)

- 2.3 Claims 1 - 5 therefore meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).
3. Claims 1 - 5 satisfy the criterion stipulated in PCT Article 33(4), because their subjects are industrially applicable.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01844

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

4. The meaning of X in Claim 1 does not include amidino radicals. Claim 3 is therefore, when X means amidino, independent of Claim 1 and should be drafted accordingly.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T 16

REC'D 31 JUL 2000	
WIPO	PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts # 4139	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01844	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/06/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/06/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder JOMAA, Hassan		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor der Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/01/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.07.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Peris Antoli, B Tel. Nr. +49 89 2399 8476 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-16 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-5 eingegangen am 04/07/2000 mit Schreiben vom 04/07/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1 = WO-A-96 22790

2. Im Hinblick auf D1, das als einzige Entgegenhaltung im Recherchenbericht zitiert wird, ist der Gegenstand der Ansprüche 1-5 als neu und erfinderisch anzusehen. Die Begründung dafür wird unten erläutert.
- 2.1 D1 (siehe z.B. Anspruch 1 in Verbindung mit Anspruch 6) offenbart eine Zusammensetzung enthaltend bestimmter Biophosphonsäuren und Antikörper gegen PTHrp, TGF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, Lymphotoxin, TNF, PGE, 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ oder Fragmente davon. In D1 (siehe z.B. Seite 6, Zeile 26 bis Seite 7, Zeile 7) wird auch die Verwendung solcher Zusammensetzung zur Behandlung der durch Metastase-Zellen im Knochen verursachten lokalen Effekte.
- 2.2 D1 ist für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-5 nicht relevant, weil die in D1 genannten Antikörper nicht unter der normalen Bedeutung und Reichweite der Begriffe Antigene oder Allergene fallen, und weil die in D1 dargelegten Krankheiten nicht in Beziehung mit Autoimmunkrankheiten oder Allergien stehen.
- 2.3 Die Ansprüche 1-5 erfüllen somit die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT.
3. Die Ansprüche 1-5 erfüllen das in Art. 33(4) PCT genannte Kriterium, weil ihr Gegenstand gewerblich anwendbar ist.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

4. Die Bedeutung von X in Anspruch 1 umfaßt nicht Amidinoreste. Anspruch 3 ist

daher, sofern X Amidino bedeutet, von Anspruch 1 unabhängig und sollte
entsprechend formuliert werden.

17a

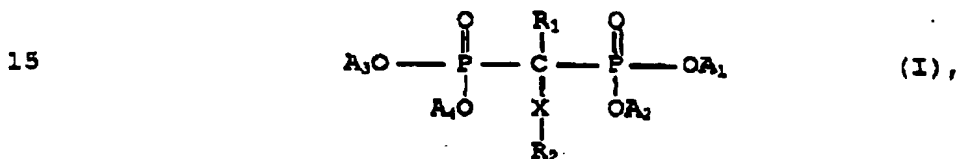
PCT/DE 99/01844

JOMAA, Hassan

5 Patentansprüche

1. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten und/oder von Allergien, dadurch gekennzeichnet, daß als Bisphosphonsäuren und deren Derivate verwendet werden:

- Bisphosphonsäuren und deren Derivate der allgemeinen Formel



worin bedeuten können:

- $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$, die gleich oder verschieden sein können: Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodensystems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten;
- X , das auch wegfallen kann: Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen;

- R_1, R_2 , die gleich oder verschieden sein können und bedeuten können: H, OH, NH_2 , substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl oder einen substituierten oder un-

10a

- substituiert n heterocyclischen Rest und ferner
SR₃, Cl, und NR₃R₄, worin
R₃, R₄ gleich oder verschieden sein können und bedeuten
können: H, OH, substituiertes oder unsubstituiertes
Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl,
substituiertes oder unsubstituiertes Aryl,
substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl,
substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl
oder einen substituierten oder unsubstituierten
heterocyclischen Rest;
- und/oder pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester der
Bisphosphonsäuren sowie Salze der Ester
 - und/oder Verbindungen, die nach ihrer Verabreichung im Körper
zu Stoffwechsel- oder Abbauprodukten führen, welche den
Bisphosphonsäuren bzw. deren vorgenannten Derivaten entsprechen,
- wobei die Verwendung der Bisphosphonsäuren und/oder deren Derivate
und/oder der zu den geeigneten Stoffwechsel- oder Abbauprodukten
führenden Verbindungen
in Kombination mit den für die Prophylaxe und für die Behandlung
der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen oder
in Kombination mit den für die Prophylaxe und die Behandlung
der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen
erfolgt, wobei anstelle der jeweiligen Autoantigene bzw. Allergene
auch Fragmente, Derivate oder Analoga der Autoantigene bzw.
Allergene und ferner Fragmente der Analoga verwendet werden können,
sofern die genannten Substanzen jeweils dieselben immunologischen
Eigenschaften wie die entsprechenden Gesamtmoleküle der Autoantigene
bzw. Allergene aufweisen.
2. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten nach
Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen
Formel (I) bedeuten können:
- A₁, A₂, A₃, A₄, di gleich oder verschieden sein können: Wasserstoff,
einen verzweigt n oder unverzweigt n Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
ein Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest d r inen h -

19a

5

terocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodensystems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten;

R₁: H, OH, NH₂;

10

X, das auch weggelassen kann: Alkyl, Alkenyl oder Hydroxyalkyl, mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen;

15

R₂: H, OH, NH₂, einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, und ferner SR, Cl, und NR₃, worin

20

R₃, R₄, gleich oder verschieden sein können und bedeuten können: H, OH, einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können.

25

3. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I) bedeuten können:

30

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können: Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können,

35

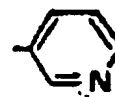
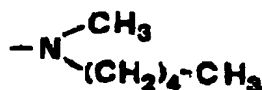
ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodensystems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindung, die sich von Ethylendiamin

20a

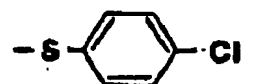
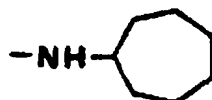
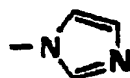
oder Aminosäure n ableiten;

R₁: H, OH;X, das auch weggelassen kann: (CH₂)₁₋₅, Amidino;

5

R₂: -NH₂

10



4. Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten in Kombination mit Autoantigenen bzw. Allergenen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und/oder von Allergien nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß verwendet werden zur Behandlung von

20

Multipler Sklerose:

Myelin Basisches Protein (MBP),
weitere Extrakte aus dem Gewebe
des Nervensystems;

Rheumatoide Arthritis:

Kollagen der Typen I, II, III;

25

Hashimoto-Thyreoiditis:

Thyreoglobulin;

Myasthenia gravis:

Acetylcholinrezeptorprotein;

Lupus erythematosus:

DNS;

Diabetes mellitus:

Inselzell-Extrakte,
Humaninsulin;

30

Primär-biliärer Zirrhose:

Leberextrakte;

Aktiver chronischer Hepatitis:

Leberzellextrakte;

Adrenitis/Addison-Krankheit:

Nebennierenrindenextrakte;

Polymyositis:

Hautextrakte, Muskelextrakte;

Dermatomyositis:

Muskel- und/oder Hautextrakte;

35

Autoimmunhämolytischer Anämie:

Extrakte aus Zellen der häma-
topoetischen Linie;

Herzmuskel-,

Herzhautentzündung:

Herz extrakt ;

21a

- | | | |
|----|---|---------------------------------|
| | Skler dermie: | Haut xtrakte, Hautz llextrakt ; |
| | Uveitis (Phakouveitis, | Augenlinsenproteine; |
| | sympathische Ophthalmie): | S-Antigene, |
| 5 | Pemphigus vulgaris: | S-Antigengemische; |
| | Pemphigoid: | Hautextrakte; |
| | Perniziöser Anämie: | Hautextrakte; |
| | | Magenzellextrakte, |
| | | Parietalzellextrakte, |
| | | Intrinsischer Faktor; |
| 10 | Autoimmuner atrophischer | |
| | Gastritis: | Magenzellextrakte; |
| | Crohn-Krankheit: | Darmextrakte; |
| | Colitis-ulcerosa- | |
| | Allergien: | Darmextrakte, |
| 15 | | allergiespezifische Allergene. |
| 5. | Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten zur Her- | |
| | stellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder die | |
| | Behandlung von Autoimmunkrankheiten und/oder von Allergien | |
| 20 | nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß | |
| | die Zubereitungen der Kombinationen in fester Form, als Sal- | |
| | be, als Lösung oder als Spray angewendet werden. | |

GEÄNDERTES BLATT

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts # 4139	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/ 01844	<table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/06/1999</td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/06/1998</td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/06/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/06/1998
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/06/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/06/1998		
Anmelder JOMAA, Hassan			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezelpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K45/06 A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 22790 A (XENOTECH INCORPORATED) 1. August 1996 (1996-08-01) Ansprüche 1,6,7 Seite 26, Zeile 1 -Seite 28, Zeile 13	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

31. Januar 2000

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

07/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/01844

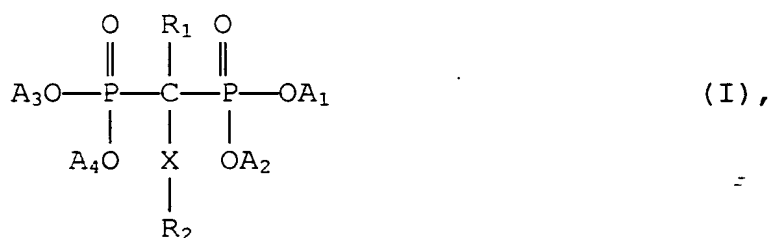
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9622790 A	01-08-1996	US 5626845 A	06-05-1997
		US 5993817 A	30-11-1999
		AU 703222 B	18-03-1999
		AU 4764596 A	14-08-1996
		CA 2210484 A	01-08-1996
		EP 0813423 A	29-12-1997
		JP 10512885 T	08-12-1999

REPLACED BY
ART 34 AMDT

Rec'd on 15 Dec 2000

Claims

1. Use of bisphosphonic acids and the derivatives thereof for the production of pharmaceutical preparations for the prevention and treatment of autoimmune diseases or allergies, characterised in that the bisphosphonic acids and the derivatives thereof which are used are those of the general formula:



in which

A₁, A₂, A₃, A₄, which may be identical or different and mean hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl or a substituted or unsubstituted heterocyclic residue, a metal of main group 1, 2 or 3 of the periodic system, such as Na, K, Ca, Mg, Al, as well as substituted or unsubstituted ammonium or ammonium compounds derived from ethylenediamine or amino acids,

X, which may also be absent or may be
alkylene, alkenylene or
hydroxyalkylene,

R₁, R₂, which may be identical or different
and mean H, OH, -NH₂, a substituted or
unsubstituted acyl, substituted or
unsubstituted alkyl, substituted or
unsubstituted aryl, substituted or
unsubstituted cycloalkyl, substituted
or unsubstituted aralkyl or a
substituted or unsubstituted
heterocyclic residue or -SR₃, Cl and
-NR₃R₄, in which

R₃, R₄, which may be identical or different
and mean H, OH, substituted or
unsubstituted acyl, substituted or
unsubstituted alkyl, substituted or
unsubstituted aryl, substituted or
unsubstituted aralkyl, substituted or
unsubstituted cycloalkyl or a
substituted or unsubstituted
heterocyclic residue,

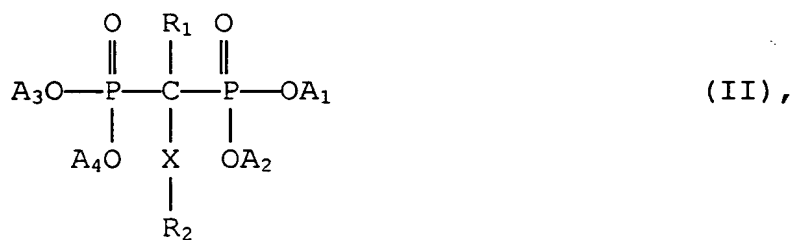
and the pharmaceutically compatible salts, esters
thereof as well as salts of esters or compounds
which, on administration, form the compounds to be
administered as metabolites or catabolites,
in combination with the specific autoantigens for
the prevention and treatment of the particular
autoimmune disorder, or

in combination with the specific allergens for the
prevention and treatment of the particular allergy,
wherein, instead of the particular autoantigens or
allergens, it is also possible to use fragments or
derivatives thereof and the analogues and fragments

thereof of the autoantigens or allergens, providing that these each exhibit the same immunological characteristics as the corresponding whole molecules, and

wherein the bisphosphonic acids or the derivatives thereof and the autoantigens or allergens or fragments, derivatives or analogues thereof may be administered simultaneously or in succession.

2. Pharmaceutical composition for use for the prevention and treatment of autoimmune conditions or allergies according to claim 1, characterised in that, as bisphosphonic acids and the derivatives thereof, it contains those of the general formula:



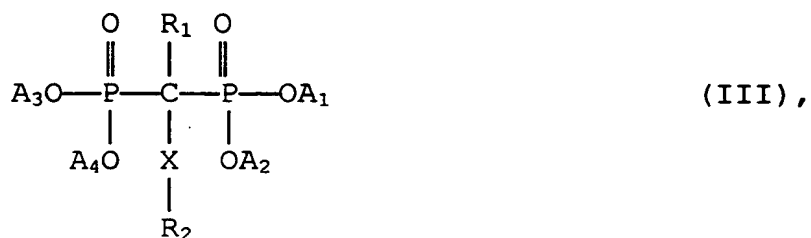
in which

A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , which may be identical or different and mean hydrogen, an alkyl residue having 1 to 12 carbon atoms, which may be branched or unbranched, an aryl residue, aralkyl residue, cycloalkyl residue or a heterocyclic residue, wherein these residues may additionally be substituted by functional groups, a metal of main group 1, 2 or 3 of the periodic system, such as Na, K, Ca, Mg, Al, as

well as substituted or unsubstituted ammonium or ammonium compounds derived from ethylenediamine or amino acids,

5 R_1 , means H, OH, NH_2 ,
 X , which may also be absent or may be
 alkylene, alkenylene or
 hydroxyalkylene, in each case having
 1 to 12 carbon atoms,
 10 R_2 , means H, OH, $-NH_2$, an alkyl residue
 having 1 to 12 carbon atoms, which
 may be branched or unbranched, an
 aryl residue, aralkyl residue,
 15 cycloalkyl residue or a heterocyclic
 residue, wherein these residues may
 additionally be substituted by
 functional groups, or $-SR_3$, Cl and
 $-NR_3R_4$, in which
 R_3 , R_4 , which may be identical or different
 20 and mean H, OH, an alkyl residue
 having 1 to 12 carbon atoms, which
 may be branched or unbranched, an
 aryl residue, aralkyl residue,
 cycloalkyl residue or a heterocyclic
 25 residue, wherein these residues may
 additionally be substituted by
 functional groups.

3. Pharmaceutical composition for use for the
 30 prevention and treatment of autoimmune conditions or
 allergies according to claim 1, characterised in
 that, as bisphosphonic acids and the derivatives
 thereof, it contains those of the general formula:



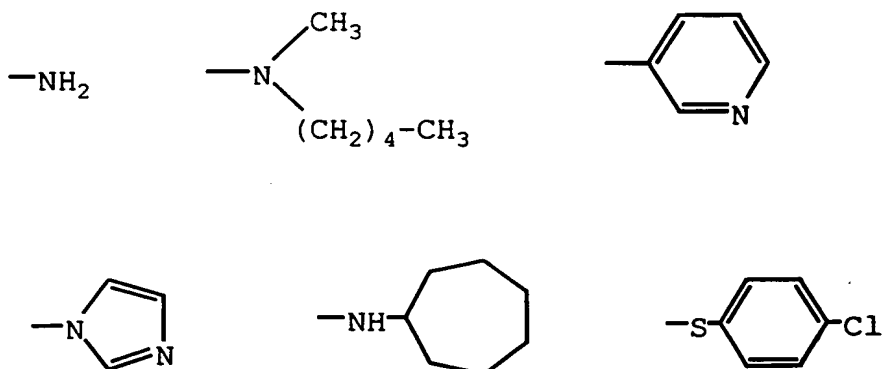
in which

A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , which may be identical or different and mean hydrogen, an alkyl residue having 1 to 12 carbon atoms, which may be branched or unbranched, an aryl residue, aralkyl residue, cycloalkyl residue or a heterocyclic residue, wherein these residues may additionally be substituted by functional groups, a metal of main group 1, 2 or 3 of the periodic system, such as Na, K, Ca, Mg, Al, as well as substituted or unsubstituted ammonium or ammonium compounds derived from ethylenediamine or amino acids,

R_1 , means H, OH,

X , which may also be absent or may mean $(\text{CH}_2)_{1-5}$, amidino,

R_2 , may mean



4. Use of bisphosphonic acids and the derivatives thereof in combination with autoantigens or allergens for the production of pharmaceutical preparations for the prevention and treatment of autoimmune conditions and allergies according to claim 1, 2 or 3, characterised in that the following are used for the treatment of
- | | |
|----------------------------------|--|
| multiple sclerosis | myelin basic protein (MBP),
further extracts from nervous
system tissue, |
| rheumatoid arthritis | type I, II or III collagen, |
| Hashimoto thyroiditis | thyroglobulin, |
| myasthenia gravis | acetylcholine receptor -
protein, |
| lupus erythematosus | DNA, |
| diabetes mellitus | islet cell extracts, human
insulin, |
| primary biliary
cirrhosis | liver extracts, |
| active chronic hepa-
titis | liver cell extracts, |
| adrenalitis/Addison's
disease | adrenal cortex extracts, |
| polymyositis | skin extracts, muscle
extracts, |
| dermatomyositis | muscle and/or skin extracts, |
| autoimmune haemolytic
anaemia | haemopoietic cell line extracts, |
| myocarditis | heart extracts, |
| myopericarditis | |
| scleroderma | skin extracts, skin cell ex-
tracts, |

uveitis	eye lens proteins,	
(phacouveitis,	S-antigens, S-antigen	
sympathetic	mixtures,	
ophthalmia)		
pemphigus vulgaris	skin extracts,	
pemphigoid	skin extracts,	
pernicious anaemia	gastric cell extracts,	
	parietal cell extracts,	
	intrinsic factor,	
autoimmune atrophic	gastric cell extracts,	
gastritis		
Crohn's disease	intestinal extracts,	
colitis ulcerosa	intestinal extracts	may
allergies	allergy-specific	also be
	allergens.	absent

5. Use of bisphosphonic acids and the derivatives thereof for the production of pharmaceutical preparations for the prevention and treatment of autoimmune conditions or allergies according to claim 1, 2 or 3, characterised in that the combination preparations are administered in solid form, as ointments, as solutions or as sprays.

17a

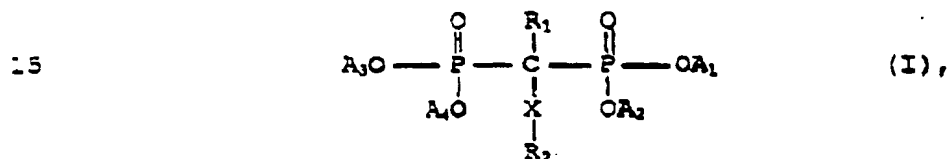
PCT/DE 99/01844

JOMAA, Hassan

5 Patentansprüche

1. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten und/oder von Allergien, dadurch gekennzeichnet, daß als Bisphosphonsäuren und deren Derivate verwendet werden:

- Bisphosphonsäuren und deren Derivate der allgemeinen Formel



worin bedeuten können:

- $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$, die gleich oder verschieden sein können: Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodensystems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten;
- X , das auch weggelassen kann: Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen;
- R_1, R_2 , die gleich oder verschieden sein können und bedeuten können: H, OH, NH_2 , substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten

18a

- substituiert n heterocyclischen Rest und ferner
 SR_3 , Cl, und NR_3R_4 , worin
 R_3, R_4 gleich oder verschieden sein können und bedeuten
können: H, OH, substituiertes oder unsubstituiertes
Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl,
substituiertes oder unsubstituiertes Aryl,
substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl,
substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl
oder einen substituierten oder unsubstituierten
heterocyclischen Rest;
- und/oder pharmazeutisch vertragliche Salze und Ester der
Bisphosphonsäuren sowie Salze der Ester
 - und/oder Verbindungen, die nach ihrer Verabreichung im Körper
zu Stoffwechsel- oder Abbauprodukten führen, welche den
Bisphosphonsäuren bzw. deren vorgenannten Derivaten entsprechen,
- wobei die Verwendung der Bisphosphonsäuren und/oder deren Derivate
und/oder der zu den geeigneten Stoffwechsel- oder Abbauprodukten
führenden Verbindungen
in Kombination mit den für die Prophylaxe und für die Behandlung
der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen oder
in Kombination mit den für die Prophylaxe und die Behandlung
der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen
erfolgt, wobei anstelle der jeweiligen Autoantigene bzw. Allergene
auch Fragmente, Derivate oder Analoga der Autoantigene bzw.
Allergene und ferner Fragmente der Analoga verwendet werden können,
sofern die genannten Substanzen jeweils dieselben immunologischen
Eigenschaften wie die entsprechenden Gesamtmoleküle der Autoantigene
bzw. Allergene aufweisen.
2. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten nach
Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen
Formel (I) bedeuten können:
- A_1, A_2, A_3, A_4 , die gleich oder verschieden sein können: Wasserstoff,
einen verzweigt n oder unverzweigt n Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
in Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder inen he-

19a

heterocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodensystems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten;

R₁: H, OH, NH₂;

X, das auch weggelassen kann: Alkyl, Alkenyl oder Hydroxyalkyl, mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen;

R₂: H, OH, NH₂, einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, und ferner SR₃, Cl, und NR₃R₄, worin

R₃, R₄, gleich oder verschieden sein können und bedeuten können: H, OH, einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können.

3. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I) bedeuten können:

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können: Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodensystems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin

20a

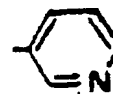
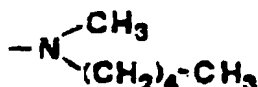
oder Aminosäuren ableiten;

R₁: H, OH;

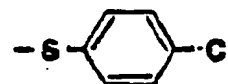
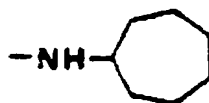
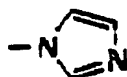
X, das auch wegfallen kann: (CH₂)₁₋₅, Amidino;

5

R₂: -NH₂



10



15

4. Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten in Kombination mit Autoantigenen bzw. Allergenen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und/oder von Allergien nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß verwendet werden zur Behandlung von

20

Multipler Sklerose:

Myelin Basisches Protein (MBP), weitere Extrakte aus dem Gewebe des Nervensystems;

Rheumatoider Arthritis:

Kollagen der Typen I, II, III;

25

Hashimoto-Thyreoiditis:

Thyreoglobulin;

Myasthenia gravis:

Acetylcholinrezeptorprotein;

Lupus erythematoses:

DNS;

Diabetes mellitus:

Inselzell-Extrakte,

Humaninsulin;

30

Primär-biliärer Zirrrose:

Leberextrakte;

Aktiver chronischer Hepatitis:

Leberzellextrakte;

Adrenalitis/Addison-Krankheit:

Nebennierenrindenextrakte;

Polymyositis:

Hautextrakte, Muskelextrakte;

Dermatomyositis:

Muskel- und/oder Hautextrakte;

35

Autoimmunhämolytischer Anämie:

Extrakte aus Zellen der hämatopoetischen Linie;

Herzmuskel-,

Herzhautentzündung:

Herzextrakte;

21a

- | | | |
|----|---|----------------------------------|
| | Sklerod ermie: | Hautextrakte, Hautzelleextrakte/ |
| | Uveitis (Phakouveitis, | Augenlinsenproteine; |
| | sympathische Ophthalmie): | S-Antigene, |
| | | S-Antigengemische; |
| 5 | Pemphigus vulgaris: | Hautextrakte; |
| | Pemphigoid: | Hautextrakte; |
| | Perniziöser Anämie: | Magenzelleextrakte, |
| | | Parietalzelleextrakte, |
| | | Intrinsischer Faktor; |
| 10 | Autoimmuner atrophischer | |
| | Gastritis: | Magenzelleextrakte; |
| | Crohn-Krankheit: | Darmextrakte; |
| | Colitis-ulcerosa- | |
| | Allergien: | Darmextrakte, |
| 15 | | allergiespezifische Allergene. |
| 5. | Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten zur Her- | |
| | stellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder die | |
| | Behandlung von Autoimmunkrankheiten und/oder von Allergien | |
| 20 | nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß | |
| | die Zubereitungen der Kombinationen in fester Form, als Sal- | |
| | be, als Lösung oder als Spray angewendet werden. | |



Creation date: 04-10-2004
Indexing Officer: TDAO - TUAN DAO
Team: OIPEBackFileIndexing
Dossier: 09719946

Legal Date: 02-05-2001

No.	Doccode	Number of pages
1	M903	1

Total number of pages: 1

Remarks:

Order of re-scan issued on